



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Instituto de Farmacologia e Neurociências

### **Tuberculose Multirresistente: Uma nova perspetiva**

Gonçalo Santiago Martins

**Orientado por:**

Prof. Doutor André Weigert

**Co-Orientado por:**

Dr. Diogo Mendes Pedro

---

**Junho'2021**

## Resumo e palavras-chave

A tuberculose apesar de ser uma das doenças infecciosas mais antigas de que há registo continua a ser uma das 10 maiores causas de morte por infeção a nível mundial. A tuberculose multirresistente (TB-MDR) é encarada como uma crise de saúde pública tendo-se, inclusive, verificado de 2018 para 2019 um aumento de 10% dos casos de TB-MDR.

Portanto, torna-se necessário uma revisão da terapêutica atualmente utilizada para formas resistentes da doença e que aborde as novas opções disponíveis para os casos em que as alternativas e esquemas de primeira linha não são adequados. A presente revisão literária pretende rever e apresentar conceitos importantes relativos à etiologia, epidemiologia, microbiologia, fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica com especial foco na TB-MDR, abordando também potenciais novos esquemas terapêuticos em estudo.

**Palavras-chave:** *“Tuberculose Multirresistente (TB-MDR)”, “Esquemas terapêuticos”, “esquemas de primeira linha”*

O trabalho final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados

## **Abstract and Key-words**

Tuberculosis is one of the leading and oldest infectious diseases ever recorded and till this day it continues being one of the top 10 causes of death from infectious diseases across the globe. Tuberculosis is a global health threat, particularly drug resistant forms (e.g. MDR-TB) that in 2019 increased in 10% compared to 2018.

According to the available data and increasing TB-MDR numbers, a review of the available treatments for MDR-TB and new emerging ones becomes ever more pressing and important. Thus this review deals with the etiology, epidemiology, microbiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of tuberculosis, with special focus on MDR-TB and other situations where the first lines of treatment are not an option.

**Key-words:** *“Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)” “Tuberculosis treatment” “Tuberculosis review”*

The final work is of the entire responsibility of its author and the Faculty of Medicine of Lisbon from the University of Lisbon has no responsibility for its content

## Índice

Abstract and Key-words .....	2
Lista de abreviaturas .....	4
Introdução .....	5
Etiologia e Microbiologia.....	5
Epidemiologia.....	6
Tuberculose e HIV .....	6
Tuberculose e COVID-19 .....	8
Fisiopatologia .....	9
Semiologia .....	10
Diagnóstico.....	11
Terapêutica .....	13
Grupo D1 .....	13
Grupo D2 .....	15
Grupo D3 .....	16
Tuberculose resistente à terapêutica .....	16
Terapêutica da tuberculose resistente apenas a um fármaco.....	18
Terapêutica tuberculose multiresistente (TB-MDR).....	18
Terapêutica da tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR) .....	20
Novas estratégias em estudo .....	20
Perspetivas futuras.....	23
Conclusões .....	23
Referências bibliográficas .....	24

## Lista de abreviaturas

TB-MDR	Tuberculose Multiresistente
TB-XDR	Tuberculose extensivamente resistente
OMS	Organização Mundial de Saúde
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
MCD	Métodos complementares de diagnóstico
NOCS	Normas de orientação clínicas
TSA	Teste de suscetibilidade a antimicrobianos
IGRA	<i>Interferon gamma release assay</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
SNC	Sistema nervoso central
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

## **Introdução**

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa provocada por micobactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. É uma das doenças mais antigas de que há registo, sendo que, atualmente continua a ser uma das 10 maiores causas de morte por infeção a nível mundial. (Organization, 2014)

Apesar de ser uma doença predominantemente respiratória, sendo a afeção pulmonar a mais frequente, em até um terço dos casos pode existir envolvimento de outros órgãos. Assim, encontra-se associada a uma morbi-mortalidade elevada, sendo que, a sua taxa de mortalidade sem tratamento encontra-se entre os 50-65% aos 5 anos de doença ativa. No que diz respeito à sua transmissão, esta ocorre geralmente por via aérea através de gotículas produzidas por indivíduos infetados e com excreção ativa de bacilos. (Leighton, 2021)

## **Etiologia e Microbiologia**

Atualmente, pensa-se que a TB surgiu há cerca de 70.000 anos na região do continente africano tendo-se expandido globalmente durante o período Neolítico.

Em termos da sua microbiologia o complexo *Mycobacterium tuberculosis* é constituído por bacilos, aeróbicos obrigatórios, imóveis, sem formação de esporos, com cerca de 0.5 µm por 3 µm e que são neutros à coloração por Gram. Apresentam uma parede celular ligada a arabinogalactanos e peptidoglicanos, resultando, numa parede com uma baixa permeabilidade e, portanto, reduzindo, a eficácia da maior parte dos antibióticos (AB) atualmente usados. A parede celular apresenta também lipoarabinomanos que estão envolvidos na interação entre o microrganismo e o seu hospedeiro, aumentando a probabilidade de sobrevivência no interior de macrófagos.

Relativamente ao genoma este é composto por cerca de 4,4 milhões de pares de bases e 4043 genes que codificam cerca de 3993 proteínas. É de referir também que se verifica uma importante variação genética em diferentes estirpes globalmente que podem alterar tanto a terapêutica necessária como o prognóstico da tuberculose. (Leighton, 2021)

## **Epidemiologia**

Atualmente, a tuberculose é uma das 10 principais causas de morte por doença infecciosa, sendo que, admite-se que, sem tratamento, cerca de 5% das pessoas em contacto com o bacilo irão desenvolver a doença nos primeiros dois anos após a infeção inicial e que outros 5% desenvolverão a doença durante a sua vida. (Organization, 2014)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2019, registaram-se cerca de 10 milhões novos casos de tuberculose, tendo ocorrido também no mesmo ano cerca de 1.4 milhões de mortes devido a esta última (208.000 destas em indivíduos co infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)). Apesar da tuberculose infetar populações em qualquer parte do globo, apenas cerca de oito países representam dois terços dos novos casos registados em 2019 (Índia, Indonésia, China, Filipinas, Paquistão, Nigéria, Bangladesh e África do Sul). Efetivamente, dos novos casos registados, cerca de 44% foram no Sudeste Asiático, 25% em África e 18% na região ocidental do Pacífico. (Organization, 2014)

Nos últimos anos tem-se verificado também cada vez mais o aumento dos casos de infeções por tuberculose multirresistente (TB-MDR) com cerca de 200.000 casos em 2019, o que representa aproximadamente um aumento de 10% comparativamente ao ano anterior. Porém, ainda não é verdadeiramente conhecida a prevalência da TB-MDR.

Apesar destes últimos dados, relativos à TB-MDR, a incidência de todos os casos de tuberculose (formas resistentes e não resistentes) tem diminuído a uma taxa de 2% por ano entre 2015 e 2020 (tendo a redução cumulativa sido de 9%), porém, ainda longe da meta de 20% pretendida pela OMS para o período compreendido entre 2015 e 2020 (Organization, 2014; WHO, 2013).

## **Tuberculose e HIV**

Durante o século XX observou-se uma diminuição consistente da prevalência de tuberculose. No entanto, com o advento da pandemia do VIH, houve uma inversão das curvas epidemiológicas, com aumento franco da incidência, emergência de casos associados à infeção VIH, e aumento do risco de multirresistências. Assim, é imperativo considerar determinadas comorbilidades como a co-infeção por VIH. Efetivamente,

indivíduos infetados com VIH são, em média, cerca de 18 vezes mais suscetíveis para desenvolverem tuberculose ativa quando comparados com os indivíduos não co-infetados.

A gravidade da infeção micobacteriana associada à imunossupressão determinada pela infeção VIH resulta em sinergismo, promovendo a morbimortalidade e a velocidade de progressão de ambas as doenças. De acordo com um relatório da OMS, em 2019 ocorreram cerca de 208.000 mortes em doentes com co-infeção por tuberculose e VIH sendo, por isso, importante estar sempre alerta para esta situação no que diz respeito à gestão da tuberculose. (Leighton, 2021; Organization, 2014)

Relativamente à terapêutica simultânea da tuberculose e VIH esta apresenta alguns desafios, particularmente nos casos em que a tuberculose surge em doentes que ainda não iniciaram terapêutica antirretrovírica. Nestas situações, a reconstituição imune associada ao início da terapêutica antirretrovírica pode provocar uma resposta inflamatória exagerada (conhecida como *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*) que resulta, paradoxalmente, no agravamento potencial de processos infecciosos preexistentes. Nesses casos, recomenda-se iniciar a terapêutica antirretrovírica apenas após terem decorrido oito semanas desde o início da terapêutica da tuberculose (concordante com o período habitual da fase de indução). No entanto, em situações de imunossupressão extrema, definida neste contexto como contagem de linfócitos CD4+ inferior a 50 céls/mm<sup>3</sup>, admite-se que o risco associado à depleção imune é superior ao risco da reconstituição imunológica, pelo que se aceita iniciar terapêutica antirretrovírica ao fim de duas semanas após introdução de terapêutica antibacilar (*Treatment of LTBI and TB for Persons with HIV*, n.d.). Apesar da terapêutica conjunta de ambas as infeções ser geralmente tolerada é importante ter sempre atenção a toxicidades potenciadas ou ainda à diminuição da eficácia de alguns fármacos utilizados, nomeadamente, a rifampicina que é um potente indutor enzimático e, como tal, com elevado potencial para interagir com outros fármacos, nomeadamente fármacos antirretrovíricos. Assim, nestes casos pode ser necessário um ajuste posológico de terapêuticas concomitantes ou, por vezes, pode ser útil a utilização de outras rifamicinas como a rifabutina que, embora tenha ainda um potencial de indução enzimática importante, interage menos com a terapêutica antiretroviral. (AM et al., n.d.; Bekker et al., 2016)

Para além de representar um desafio terapêutico, a co-infecção de tuberculose e VIH representa também um problema de Saúde Pública especialmente nos casos em que o tratamento é recusado por parte do doente. Nestes casos, devido ao sinergismo de ambas infeções, a facilidade de propagação do bacilo da tuberculose torna-se muito mais facilitada e, nesse sentido, abrem-se vários debates sobre a realização de internamento compulsivo. Atualmente, em Portugal, o internamento compulsivo apenas pode ser realizado por motivos psiquiátricos, sendo a comunicação com o doente a única via disponível de resolução nos casos de recusa terapêutica. (Peixoto et al., 2020)

Apesar disso, cada vez mais, devido também à pandemia provocada pelo SARS-CoV-2, encontra-se em debate a instituição de leis que permitam o internamento compulsivo nestes casos de maneira a proteger a Saúde Pública quando necessário. (Peixoto et al., 2020)

### **Tuberculose e COVID-19**

O ano de 2020 distinguiu-se pela emergência da pandemia causada pelo SARS-CoV-2, com exuberantes implicações sociais e na epidemiologia das restantes doenças, bem como dificuldade acrescida no combate à tuberculose.

De acordo com um relatório recente da OMS pensa-se que o número total de mortes devido à tuberculose possa aumentar até 0,4 milhões só em 2020 devido à disrupção causa pela pandemia nos serviços de saúde dos diferentes países. De facto, o impacto desta na tuberculose passará bastante pelos atrasos causados tanto no diagnóstico como no tratamento devido à realocação da maior parte dos recursos de saúde de cada país ao controlo da pandemia, levando inevitavelmente, a uma gestão menos eficaz da doença por falta de recursos. Dados recentes indicam também que se verificou entre janeiro e junho de 2020 uma redução considerável do número de novos casos de tuberculose registados na Índia, Indonésia, Filipinas e África do Sul comparativamente com o mesmo período do ano anterior, sendo que, estes quatro países representam cerca de 44% dos casos totais de tuberculose no mundo. Este relatório revela também que o impacto económico poderá influenciar dois aspetos

importantes que já foram demonstrados como fatores que influenciam a incidência da tuberculose: O PIB *per capita* e a subnutrição.

Apesar de ainda não se conhecer totalmente a extensão e as implicações da pandemia por SARS-CoV-2 sobre a tuberculose pensa-se que terá implicações negativas e que estas inevitavelmente irão atrasar ou até mesmo reduzir alguns dos progressos feitos nos últimos anos com vista à prevenção, diagnóstico e tratamento da tuberculose. (Sampieri, n.d.)

### **Fisiopatologia**

A infeção por tuberculose surge quando um indivíduo inala gotículas contendo o bacilo que provoca a doença e quando este chega aos alvéolos.

Após o contacto inicial com o bacilo ocorre a tentativa de digestão destes últimos por parte de macrófagos presentes nos alvéolos que irão conter o microorganismo numa estrutura denominada de granuloma, sendo que, nesta fase inicial da infeção ocorre a destruição ou inibição da maior parte dos bacilos. Caso os bacilos não consigam ser eliminados totalmente pelo sistema imunitário irá ocorrer a sua rápida multiplicação dentro dos macrófagos e o conseqüente aumento do granuloma o que pode provocar a disseminação linfática do bacilo resultando assim em assim tuberculose primária.

Relativamente à tuberculose pós-primária esta resulta da proliferação de bacilos latentes que não foram eliminados aquando do contacto inicial e que sofreram reativação devido a mecanismos ainda não totalmente conhecidos mas que se pensa estarem associados a mecanismos de imunossupressão do hospedeiro. (*Tuberculosis StatPearls*, n.d.)

A tuberculose, como foi referido anteriormente, pode ocorrer em qualquer parte do organismo, sendo que, de acordo com a presença ou ausência de envolvimento pulmonar esta pode ser distinguida entre tuberculose pulmonar ou extrapulmonar. A primeira é a forma mais comum da doença, podendo cursar concomitantemente com o envolvimento de outros órgãos. A forma extrapulmonar ocorre quando existe infeção em outros locais que não os pulmões. (Antunes et al., 2015; *CDC Tuberculosis Home Page Update*, n.d.; Leighton, 2021)

## Semiologia

Os sinais e sintomas que surgem em caso de tuberculose ativa dependem da localização da infeção. No caso da tuberculose pulmonar os sintomas mais frequentes e clássicos são uma combinação arrastada de cinco principais que incluem:

- Tosse (que pode ou não ter expectoração)
- Emagrecimento
- Sudorese noturna profusa
- Febre de predomínio vespertino
- Hemoptises

Outros sintomas poderão estar igualmente presentes, nomeadamente toracalgia, sobretudo na presença de envolvimento de outros locais adjacentes, tais como, a pleura.

É de referir igualmente que tanto na tuberculose pulmonar como nas formas extrapulmonares surgem sintomas e sinais sistémicos comuns entre ambas as apresentações tais como:

- Fadiga
- Perda de peso
- Anorexia
- Febre vespertina
- Suores noturnos
- Adenopatias

Relativamente aos casos de infeção de tuberculose primária e pós-primária é importante referir também que existem diferenças nas suas apresentações. No caso da tuberculose primária sabe-se que a reação do sistema imunitário é menos exuberante, apresentando, por isso, sintomatologia mais atípica (podendo inclusive não se verificar tosse ou febre), sendo que, nos métodos complementares de diagnóstico imagiológicos também são mais frequentemente observadas opacidades nas bases pulmonares. Por sua vez, na tuberculose pós-primária a clínica geralmente é mais exuberante e típica,

sendo, observadas opacidades e cavitações mais ao nível dos lobos pulmonares superiores.

No que diz respeito aos casos de co-infecção de VIH e tuberculose como já foi referido anteriormente existe sinergismo entre as duas infeções, o que promove a morbimortalidade e a velocidade de progressão de ambas as doenças, sendo que, nestes casos a tuberculose geralmente manifesta-se por uma clínica atípica semelhante à manifestada na infeção primária.

Por fim, nos casos de tuberculose latente os indivíduos infetados não possuem sintomatologia. (Antunes et al., 2015; *CDC Tuberculosis Home Page Update*, n.d.; DGS, 2010; Leighton, 2021; Miller et al., 2000; NICE, 2020; Siddiqui et al., n.d.)

## **Diagnóstico**

O diagnóstico da tuberculose ativa é obtido através da realização da colheita de uma história clínica cuidada, exame objetivo e meios complementares de diagnóstico, sendo que, este é apenas considerado definitivo pelo crescimento do bacilo no exame cultural em meio de Löwenstein-Jensen (*gold standart*).

Apesar disso, a colheita de uma história clínica que apresente sinais e sintomas sugestivos de tuberculose juntamente com a identificação de bacilos no exame direto na coloração de Ziehl-Neelsen ou positividade de testes rastreio é suficiente para assumir o diagnóstico e iniciar terapêutica, pendente o exame cultural que pode demorar até várias semanas (sendo esta a sua principal limitação). A identificação de bacilos também pode ser realizada através de testes de amplificação de ácidos nucleicos que, apesar de apresentarem resultados rápidos, apresentam um custo superior e menor sensibilidade quando comparados com o exame cultural. A utilização de métodos de imagem como a radiografia de tórax e a TC de tórax encontra-se igualmente recomendada, sendo que, ambos podem auxiliar no diagnóstico da tuberculose. De ambos os métodos de imagem a TC de tórax apresenta uma especificidade significativamente superior à radiografia de tórax, porém, não se encontra demonstrado ainda a sua superioridade como MCD devido ao elevado custo e radiação associados. (Bento et al., 2011)

No que diz respeito aos testes de rastreio referidos anteriormente, atualmente, os utilizados são: O teste da tuberculina (*teste de Mantoux*) ou o teste *Interferon gamma release assay* (IGRA) que se baseia na deteção de interferão-Gama (IFN- $\gamma$ ) produzido pelos linfócitos após a estimulação com determinados péptidos que mimetizam proteínas presentes nas estirpes patogénicas do complexo *M. tuberculosis*, mas ausentes na estirpe BCG vacinal e na maioria das micobactérias não tuberculosas. Porém, tal como acontece com o *teste de Mantoux*, os testes IGRA não permitem distinguir entre tuberculose ativa e latente. (DGS, 2010)

De acordo com as normas de orientação clínicas (NOCS) atualizadas da DGS os testes IGRA apresentam, porém, vantagens comparativamente com os *testes de Mantoux*. Nomeadamente apresentarem uma interpretação mais reprodutível, uma vez que os resultados são qualitativos (positivo/negativos/indeterminado), não serem afetadas pela vacinação BCG (ao contrário do teste da tuberculina), reduzindo-se assim os resultados falso-positivos, apresentarem maior especificidade particularmente nos indivíduos imunodeprimidos e ainda não apresentarem o efeito “boosting” que surge após a realização de testes anteriores no caso do *teste de Mantoux*. As principais desvantagens do teste IGRA prendem-se maioritariamente com a necessidade de haver equipamento e profissionais especializados e experientes para a realização do teste e interpretação dos resultados. (DGS, 2010)

Assim, as recomendações atuais referem que o uso do IGRA como exame de diagnóstico complementar ao *teste de Mantoux* acaba por ser a abordagem mais custo-efetiva para a realização deste exame. Apesar de serem meios complementares de diagnóstico importantes, caso um indivíduo suspeito apresente um teste de tuberculina ou IGRA negativos se possuir sintomas e fatores de risco sugestivos de tuberculose esta não deverá ser excluída.

Por fim, aquando da realização de culturas bacteriológicas para confirmar a presença do bacilo *M.tuberculosis* devem ser sempre realizados também testes de sensibilidade aos antituberculosos (tsa) culturais (convencionais) ou moleculares para identificar resistências à terapêutica de modo a assegurar o tratamento mais eficaz possível. (CDC Tuberculosis Home Page Update, n.d.; DGS, 2010; NICE, 2020)

## Terapêutica

A terapêutica de referência na tuberculose assenta em quatro fármacos principais que são a isoniazida, a rifampicina, a pirazinamida e o etambutol. Estes fármacos são considerados a terapêutica de primeira linha atualmente pois constituem o regime terapêutico mais eficaz na maior parte dos casos de tuberculose.

Devido à menor experiência, eficácia ou maior toxicidade das terapêuticas de segunda-linha estas são usadas apenas em caso de falência, intolerância aos fármacos de primeira linha ou perante TB-MDR ou TB-XDR suspeita ou confirmada. Assim, de modo a facilitar a escolha de fármacos para um regime terapêutico mais adequado a cada situação os fármacos utilizados no tratamento da tuberculose dividem-se em 4 grupos de A a D. Os fármacos do grupo A incluem as fluoroquinolonas de última geração tais como a levofloxacina ou a moxifloxacina e os do grupo B os aminoglicosídeos de segunda linha injetáveis como é o caso da estreptomicina ou da canamicina. Por sua vez, os do grupo C incluem alguns agentes orais como é o caso da protionamida ou da cicloserina e, por fim, temos os fármacos do grupo D que se designam por “*Add-on agents*” e que se dividem em três subgrupos (D1, D2 e D3) de acordo com a sua eficácia e utilização. (Antunes et al., 2015; *Consolidated Operational Guidelines on Handbook Tuberculosis*, n.d.; Leighton, 2021; Nahid et al., 2019; World Health Organization, 2018) Após o início do regime terapêutico, é importante estar também alerta para uma possível reação paradoxal ao tratamento, que pode afetar, até cerca de 25% dos doentes. Esta reação paradoxal é definida, clinicamente, pela deterioração clínica ou radiológica da doença ao iniciar terapêutica antituberculosa e é responsável pelo aumento da morbidade associada à tuberculose. Esta reação paradoxal, apesar de ser geralmente auto-limitada, nalguns casos pode requerer o uso de corticoterapia. (Bloch et al., 2009; Breen et al., 2004)

### Grupo D1

O grupo D1 consiste nos 4 fármacos de primeira linha referidos anteriormente que são a isoniazida, a rifampicina, a pirazinamida e o etambutol, sendo que, a isoniazida deve ser sempre acompanhada por piridoxina, para evitar a grave neurotoxicidade associada a essa carência vitamínica.

De acordo com as recomendações mais recentes a terapêutica de primeira linha da tuberculose e a sua duração dependerá dos sistemas de órgãos afetados e para os casos em que não se verifica envolvimento do sistema nervoso central consiste em realizar terapêutica durante 2 meses com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol e após esse período inicial continuar a terapêutica durante mais 4 meses apenas com isoniazida e rifampicina.

Nos casos em que existe envolvimento do sistema nervoso central deve realizar-se igualmente durante 2 meses terapêutica com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol seguidos de isoniazida e rifampicina durante 10 meses e não apenas 4 meses como na situação anterior. Nos casos onde há envolvimento do sistema nervoso central deve-se igualmente recorrer a terapêutica corticoide nomeadamente dexametasona ou prednisolona inicialmente de dose alta sendo descontinuada gradualmente durante um período de 4 a 8 semanas. É de acrescentar também que nas situações em que ocorre envolvimento pericárdico deve-se realizar igualmente terapêutica corticoide inicial com recurso a prednisolona oral sendo esta descontinuada posteriormente durante um período de 2 a 3 semanas de acordo com as recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*.

Apesar de não constar nas recomendações do NICE, é de referir também que de acordo com as recomendações nacionais em Portugal considera-se que se deve realizar também terapêutica durante 2 meses com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol seguidos de isoniazida e rifampicina durante 10 meses não apenas nos casos onde se verifica envolvimento pericárdico ou do SNC mas também nos casos de tuberculose miliar e osteoarticular. Em todos os casos a terapêutica deve ser sempre adaptada a resistências após a realização de TSA.

No que diz respeito ao regime terapêutico considera-se que se deve utilizar doses fixas e que estas não devem em regra ser administradas menos de 3 vezes por semana. Nos casos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar considera-se inclusive que a primeira opção passa pela toma de doses diárias fixas e que apenas em casos excecionais poderão ser considerados regimes de doses de apenas três vezes por semana como é o caso de situações em que a dose diária não pode ser assegurada.

Nas situações em que estão presentes comorbilidades nomeadamente:

- VIH

- Doença hepática crónica
- Doença renal crónica de estágio 4 ou 5
- Diabetes Mellitus
- Doença ocular
- Gravidez ou amamentação
- História de abuso de substâncias ou álcool

o regime terapêutico deverá ser discutido previamente em equipa multidisciplinar para averiguar o melhor tratamento possível. (Leighton, 2021; NICE, 2020; World Health Organization, 2018)

Fármaco	Dose recomendada				Duração terapêutica sem envolvimento SNC (meses)	Duração terapêutica com envolvimento SNC (meses)
	Dose diária		Dose 3x por semana			
	Calculo dose (mg/kg)	Dose maxima (mg)	Calculo dose (mg/kg)	Dose maxima		
Isoniazida	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900	6	10
Rifampicina	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600	6	10
Etambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-	2	2
Pirazinamida	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-	2	2

Tabela 1. Terapêutica primeira linha tuberculose (adaptada de *"Treatment of tuberculosis guidelines, 4th edition WHO"*) (Organization, 2014)C

## Grupo D2

A terapêutica com fármacos do grupo D2 consiste no recurso a fármacos relativamente novos com eficácia demonstrada como é o caso da bedaquilina, da delamanida ou ainda mais recentemente do nitroimidazol aprovado em 2014. Estes dois fármacos demonstraram eficácia em estudos de fase 2b no tratamento da TB-MDR

porém devem ser usados apenas de acordo com as recomendações mais atuais. Apesar de ter sido demonstrada a eficácia destes fármacos ainda é escassa a evidência relativamente à forma mais eficaz de serem aplicados num possível regime terapêutico. (Leighton, 2021)

### **Grupo D3**

Por sua vez, a terapêutica com recurso a elementos do grupo D3 baseia-se na utilização de fármacos cuja eficácia do regime terapêutico atual utilizado ainda não se encontra totalmente demonstrada sendo utilizada apenas em casos de tuberculose resistente a medicamentos tanto de primeira como de segunda linha. Neste grupo incluem-se fármacos tais como: meropenem, amoxicilina associada a ácido clavulânico e amitiozona que cada vez é menos utilizada devido à sua associação a reações cutâneas fatais como, por exemplo, o síndrome de Stevens-Johnson, em particular, em doentes co-infetados com VIH. (Leighton, 2021)

### **Tuberculose resistente à terapêutica**

A tuberculose resistente à terapêutica consiste no desenvolvimento de resistências por parte do *M.tuberculosis* aos fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da tuberculose.

A resistência surge geralmente devido a mutações pontuais espontâneas no genoma do bacilo que ocorrem a uma taxa baixa porém previsível como são os casos da resistência à rifampicina, associada a mutações no gene *rpoB* em 95% dos casos, ou à isoniazida, maioritariamente por mutações do gene *KatG* em 50 a 95% dos casos ou da região do promotor *inhA* em até 98% dos casos. Como não se verificam resistências cruzadas entre classes de fármacos utilizados normalmente então a emergência de estirpes resistentes a duas ou mais classes de fármacos irá depender apenas de probabilidades e exposição, ocorrendo dominância de um determinado clone portador de mecanismos de resistências. A resistência surge mais frequentemente em situações como a administração incorreta, sendo a monoterapia inicial um dos principais fatores

determinantes. Neste contexto, os regimes atuais incluem a utilização de terapêutica combinada com mais uma classe de fármacos para os quais o bacilo é suscetível.

A resistência primária consiste na infecção por uma estirpe já resistente, sendo um mecanismo importante em locais de elevada prevalência de formas não suscetíveis deste agente. Já a resistência secundária corresponde à emergência de resistências durante o curso da terapêutica, geralmente devido a incumprimento ou não realização de um regime terapêutico correto. De acordo com o perfil de resistências, pode-se classificar a tuberculose como resistente a um único fármaco de primeira linha (que não rifampicina), tuberculose multirresistente (TB-MDR; resistente à isoniazida e rifampicina) ou tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR; resistente a pelo menos isoniazida, rifampicina, fluoroquinolonas e um fármaco injetável de segunda linha).

Relativamente ao esquema terapêutico das formas resistentes de tuberculose (nomeadamente TB-MDR e TB-XDR) é importante referir que existem atualmente diversas recomendações mas que de uma maneira geral pretende-se que a terapêutica tenha uma percentagem de cura de 98-99% nos casos em que é bem prescrita, administrada e em que existe boa adesão por parte do doente. É importante ter sempre em conta aquando da elaboração de um esquema terapêutico que o sucesso deste último encontra-se bastante dependente da adesão terapêutica, sendo que, também uma prescrição inadequada pode levar à emergências de novas resistências adquiridas. A emergência de novas resistências adquiridas conduz também potencialmente ao prolongamento do período de infecciosidade que, por sua vez, resulta numa maior transmissão do bacilo resistente a outros indivíduos o que pode favorecer a ocorrências de epidemias, quer comunitárias quer nosocomiais, como já têm sido descritas um pouco por todo o mundo, sobretudo em doentes co-infetados por VIH. (*Consolidated Operational Guidelines on Handbook Tuberculosis*, n.d.; *Tuberculosis StatPearls*, n.d.; Farhat et al., 2013; Lange et al., 2018; Leighton, 2021; Myrna & Lima, 2010)

## Terapêutica da tuberculose resistente apenas a um fármaco

A terapêutica em casos de resistência apenas a um fármaco irá depender do grupo de fármacos a que o bacilo é resistente. De uma maneira geral a maior parte das recomendações (como é o caso da NICE ou do CDC) recomenda que o regime terapêutico da tuberculose resistente seja formulado em função do fármaco para o qual apresenta resistência e consiste em:

Fármaco resistente	Fase inicial (2 meses)	Fase de continuação
Isoniazida	Rifampicina, pirazinamida e etambutol	Rifampicina e etambutol por 7 meses (até 10 meses em casos de doença extensa)
Pirazinamida	Rifampicina, isoniazida (com piridoxina) e etambutol	Rifampicina e isoniazida (com piridoxina) por 7 meses
Etambutol	Rifampicina, isoniazida (com piridoxina) e pirazinamida	Rifampicina e isoniazida (com piridoxina) por 4 meses
Rifampicina	Classificada como TB-MDR	

Tabela 2. Terapêutica da tuberculose resistente apenas a um fármaco do grupo D1 (adaptada de "NICE guidelines Tuberculosis 2019") (NICE, 2020)

Por sua vez, outras recomendações como é o caso das da OMS consideram que a resistência ao etambutol ou à pirazinamida não são relevantes e que se pode realizar o esquema terapêutico com apenas os 3 outros fármacos de primeira linha a que o bacilo não apresenta resistência desde que este seja sensível à rifampicina, sem alterar a duração da terapêutica, ou seja, apenas por um período de 6 meses. (Administração Central do Sistema de Saúde, Instituto Público (ACSS), n.d.; *Consolidated Operational Guidelines on Handbook Tuberculosis*, n.d.; Nahid et al., 2019)

## Terapêutica tuberculose multiresistente (TB-MDR)

A elaboração de um plano terapêutico para a TB-MDR para além de possuir uma evidência mais limitada comparativamente com um plano de primeira linha apresenta também efeitos adversos mais frequentes e imprevisíveis e ainda um custo económico maior. O tratamento da TB-MDR atualmente disponível de acordo com algumas recomendações consiste na realização de um regime de antibioterapia de curta duração (com cerca de 9-12 meses) ou de um regime de longa duração (de 18 a 24 meses) e na

combinação de diversos fármacos. O regime mais curto é realizado quando o indivíduo em causa não cumpriu terapêutica prévia com fármacos de segunda linha injetáveis e quando não são identificadas resistências a estes mesmos fármacos e a fluoroquinolonas. Por sua vez, o regime mais longo é utilizado quando as condições anteriores não se verificam.

Um dos planos que engloba o regime de curta duração consiste na toma de 4 a 6 meses de canamicina, moxifloxacina, clofazimina, protionamida, pirazinamida, isoniazida em dose elevada (nos casos em que não existem resistências à isoniazida que não são contornáveis pelo aumento da dose de fármaco) e etambutol seguidos de moxifloxacina, clofaziina, pirazinamida e etambutol por mais um período de 5 meses. Este regime é um dos atualmente mais utilizados na TB-MDR e apresenta uma percentagem elevada de sucesso e uma baixa frequência de efeitos secundários graves, porém ainda são necessários mais estudos para comprovar a sua eficácia e segurança. No que diz respeito às recomendações da OMS estas referem que o regime de curta duração deve incluir bedaquilina (durante 6 meses), levofloxacina (ou moxifloxacina), clofazimina, etambutol, isoniazida (igualmente nos casos em que não existem resistências à isoniazida que não são contornáveis pelo aumento da dose de fármaco) e pirazinamida durante um período de cerca de quatro a seis meses seguido de uma fase de manutenção de duração de cinco meses com levofloxacina (ou moxifloxacina), clafazimina, etambutol e pirazinamida.

Por sua vez, o plano que engloba o regime de longa duração irá ser mais variável tendo de ser adaptado especificamente para cada indivíduo, sendo que, apesar disso, de acordo com as recomendações da OMS mais atuais a terapêutica da TB-MDR deve incluir 4 a 5 fármacos, 3 do grupo A e, pelo menos, 1 do grupo B (idealmente 2), numa fase inicial de 6 meses, a que se segue uma fase de manutenção com 3 dos fármacos utilizados inicialmente e que foram melhor tolerados (com exceção da bedaquilina), numa duração total de 18 a 20 meses com um mínimo de 15 a 17 meses após negativação das culturas. É de referir igualmente que sempre que não for possível realizar terapêutica com um mínimo de 4 fármacos do grupo A e B deve-se recorrer a opções do grupo C sendo o etambutol sempre a primeira opção.

Recomendações mais antigas de 2016 apresentavam, inclusive, um esquema de modo a facilitar a formulação de um plano de tratamento que apesar de não ser o

atualmente recomendado pode servir ainda como referência na elaboração de um possível regime terapêutico, consistindo na utilização de, pelo menos, 5 fármacos eficazes sugerindo:

1. Adicionar uma quinolona de última geração
2. Adicionar um fármaco de segunda linha injetável
3. Adicionar 2 ou mais fármacos de segunda linha
4. Adicionar pirazinamida e outro qualquer fármaco de primeira linha que se considere benéfico para o regime terapêutico
5. Adicionar bedaquilina ou delamanida
6. Qualquer um dos seguintes agentes caso não tenha sido possível criar o plano terapêutico com os fármacos anteriores sugeridos (ácido aminosalicílico, meropenem ou amoxicilina e ácido clavulânico) (*Consolidated Operational Guidelines on Handbook Tuberculosis*, n.d.; Lange et al., 2019; Leighton, 2021)

### **Terapêutica da tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR)**

No que diz respeito à terapêutica da tuberculose extensivamente resistente as opções terapêuticas são ainda mais limitadas, atendendo ao menor número de fármacos disponíveis apresentando, portanto, um prognóstico mais desfavorável. A elaboração do regime terapêutico da TB-XDR segue os mesmos passos utilizados no regime de longa duração da TB-MDR porém com muito menos sucesso, sendo que, quando se encontrarem esgotadas todas as opções terapêuticas viáveis o tratamento passará por uma abordagem paliativa e não curativa. (*Consolidated Operational Guidelines on Handbook Tuberculosis*, n.d.; Leighton, 2021)

### **Novas estratégias em estudo**

Atualmente, encontram-se diversos fármacos em estudo que podem abrir novas opções terapêuticas tanto nos casos de TB-MDR e de TB-XDR ou em situações onde não é possível utilizar os fármacos de primeira linha devido, por exemplo, a efeitos adversos

ou toxicidades causadas pelos regimes terapêuticos utilizados (como, por exemplo, a hepatotoxicidade potenciada pelo uso combinado de rifampicina e isoniazida).

De entre os novos fármacos na *pipeline*, é de destacar a pretomanida, a bedaquilina, a linezolida e ainda a delamanida. No que diz respeito à pretomanida, à bedaquilina e à linezolida um ensaio recente denominado Nix-TB que englobou 109 doentes com TB-MDR mostrou uma taxa de cura de 90% com a utilização apenas destes 3 fármacos durante um período de 6 a 9 meses. Os resultados prometedores deste estudo levaram a que a FDA aprovasse pouco tempo depois (em agosto de 2019) a utilização destes 3 fármacos num regime terapêutico para a TB-XDR ainda que com as devidas precauções. Apesar dos resultados prometedores a combinação (denominada BPal) ainda não reúne consenso pois muitos especialistas referem que devido à situação pandémica crescente dos casos de tuberculose resistente que a aprovação desta combinação e em especial da pretomanida foi apressada e que a sua eficácia e efeitos adversos ainda não estão completamente estudados. Apesar disto, o regime BPal apresenta resultados preliminares prometedores, parece ser seguro, talvez até com menor risco que os fármacos de primeira linha. Assim, numa perspetiva otimista e perante evidência favorável, poderá vir a substituir o esquema clássico, pelo menos, em algumas circunstâncias. Outro trabalho com resultados bastante prometedores que importa referir consiste numa coorte realizada em diversos países que seguiu doentes com TB-MDR que tinham incluído bedaquilina ou delamanida no seu regime terapêutico, sendo que, os doentes apresentaram uma taxa de 70 a 90% de culturas de expectoração negativas para o *M.tuberculosis* após a realização do regime terapêutico em causa. O estudo reforça que os resultados positivos devem ser ainda mais valorizados dada a inclusão de indivíduos habitualmente excluídos de outros ensaios por apresentarem comorbilidades como VIH, diabetes mellitus não controlados ou infeção pelo vírus da hepatite B ou C. Efetivamente, estes doentes, de vida real, cursam frequentemente com pior adesão terapêutica, interações medicamentosas múltiplas e frequentemente um pior prognóstico. (Approved, 2019; Franke et al., 2021)

Dos novos fármacos em estudo apresentados considera-se importante abordar, do ponto de vista farmacológico, especificamente a bedaquilina e a delamanida, devido a serem os fármacos ainda menos utilizados e com resultados mais promissores. No que diz respeito à bedaquilina, esta faz parte do grupo das diarilquinolinas cujo mecanismo

de ação consiste na inibição da síntese de ATP no bacilo responsável pela tuberculose. Do ponto de vista farmacocinético este fármaco é alvo de metabolização hepática via o citocromo CYP3A4 originando um metabolito cerca de quatro a seis vezes menos potente no que diz respeito à sua propriedade antituberculosa. Possui uma semi-vida de aproximadamente cinco horas e 30 minutos (tanto a bedaquilina como o seu metabolito) e atinge o seu máximo de concentração às cinco horas nos adultos e quatro nas crianças. A sua posologia recomendada consiste em 400mg/dia durante as primeiras 3 semanas e 200mg três vezes por semana durante o resto do tratamento. O seu modo de excreção é praticamente todo fecal. Relativamente aos efeitos adversos, deste fármaco os mais comuns consistem em: náuseas (38%), artralgias (33%), cefaleias (28%), hemoptises (18%), anorexia (9%) e rash cutâneo (8%). É de referir que este fármaco possui também o potencial de provocar prolongamento do intervalo QT, pelo que, é recomendado realizar um eletrocardiograma antes da administração da bedaquilina e às 2, 12 e 24 semanas de tratamento. (*Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Bedaquiline*, n.d.)

Por sua vez, a delamanida é um fármaco cujo mecanismo de ação consiste na inibição da síntese do ácido micólico. A nível farmacocinético este fármaco é metabolizado maioritariamente pela albumina plasmática e em menor grau pelas enzimas do citocromo CYP450. Apresenta uma semi-vida de 30 a 38 horas, possuindo uma excreção maioritariamente fecal. A sua posologia recomendada consiste na toma de 100mg duas vezes por dia. No que diz respeito, aos seus efeitos adversos, os mais comuns são: náuseas (32.9%), vômitos (29.9%), cefaleias (27.6%), insónias (27.3%), tonturas (22.4%), acufenos (16.5%), hipocalcemia (16.2%), gastrite (15.0%), anorexia (13.1%) e astenia (11.3%). À semelhança da bedaquilina a delamanida também tem o potencial de causar prolongamento do intervalo QT, gradualmente, até entre a sexta e décima semana de utilização. (Liu et al., 2018)

## **Perspetivas futuras**

A tuberculose como foi referido anteriormente apesar de ser uma das doenças mais antigas de que há registo, é uma das 10 causas de morte por infeção a nível global sendo de realçar ainda a dificuldade em prevenir, diagnosticar e tratar a tuberculose sobretudo nos países subdesenvolvidos. Apesar disso, é de notar também avanços feitos nos últimos 20 anos que passaram não só pela prevenção da doença mas também pela descoberta de fármacos e regimes terapêuticos novos eficazes e mais seguros, que permitiram o surgimento de alternativas viáveis e seguras à terapêutica de primeira linha, nos casos em que esta não pode ser realizada.

Por fim, apesar dos avanços referidos anteriormente ainda não se sabe qual a verdadeira implicação da pandemia causada pelo Sars-CoV-2 nestes últimos meses, sendo que, muito provavelmente poderá ocorrer uma regressão dos resultados já obtidos mas apenas o tempo o dirá. (Approved, 2019; Franke et al., 2021; Nahid et al., 2019; NICE, 2020; Organization, 2014; Sampieri, n.d.; *Tuberculosis StatPearls*, n.d.; WHO, 2013)

## **Conclusões**

A tuberculose continua a ser um problema atual, devido à sua elevada prevalência e taxa de mortalidade sobretudo nos pais em desenvolvimento.

Apesar disso, as suas taxas de incidência a nível mundial têm diminuído significativamente devido à melhoria da prevenção, métodos diagnósticos e terapêuticos nos últimos 20 anos existindo recomendações bem definidas relativas à prevenção, diagnóstico, terapêutica da tuberculose.

A tuberculose multirresistente (TB-MDR), por sua vez, em sentido inverso é cada vez mais encarada como uma crise de Saúde Pública tendo-se verificado um aumento desta nos anos mais recentes nomeadamente em 2019 em que se verificou um aumento de cerca de 10% em novos casos comparativamente com o ano anterior. Devido ao aumento desta última existe, portanto, cada vez mais uma necessidade de obter novos regimes terapêuticos mais eficazes e com menos efeitos secundários, sendo que, a atual terapêutica para a TB-MDR possui também dificuldade elevada apresentando diversos

desafios pelo facto de implicar múltiplos fármacos com efeitos adversos e interações entre si. Neste sentido surgem então novos fármacos promissores na *pipeline* do tratamento da TB-MDR nomeadamente a delamanida ou a bedaquilina que cada vez mais mostram ser alternativas promissoras no tratamento da tuberculose resistente ou até em situações em que a terapêutica de primeira linha não pode ser utilizada como, por exemplo, em casos de efeitos adversos graves.

Assim, apesar do avanço na gestão da tuberculose nos últimos 20 anos conclui-se que se justifica cada vez mais a pesquisa e a utilização de novos fármacos e esquemas terapêuticos de modo a ultrapassar as novas dificuldades que são apresentadas na gestão da doença.

### Referências bibliográficas

- Administração Central do Sistema de Saúde, Instituto Público (ACSS, I. P. . (n.d.). *Tuberculose Formação Contínua-Saúde*.
- AM, B., CR, C., CK, F., & Self, T. (n.d.). *Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions*.
- Antunes, A., Carvalho, A., Gonçalves, A., Ferreira, B., Ribeiro, C., dos Santos, C., Pires, F., Viveiros, F., Carvalho, I., Costa, J., Reis, M., Zeller, M., Dias, M., Monteiro, R., Reis, R., Ferraz, R., Campinha, S., Boavida, S., & Areias, V. (2015). Manual de tuberculose e micobactérias não tuberculosas. *Programa Nacional Para a Tuberculose*, 1–42. <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/manual-de-tuberculose-e-micobacterias-nao-tuberculosas-recomendacoes-pdf.aspx>
- Approved, F. D. A. (2019). *13/09/2019 ProMED-mail post*. 8–9.
- Bekker, A., Schaaf, H. S., Draper, H. R., Van Ser Laan, L., Murray, S., Wiesner, L., Donald, P. R., McIlleron, H. M., & Hesselning, A. C. (2016). Pharmacokinetics of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol in infants dosed according to revised WHO recommended treatment guidelines. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *60*(4), 2171–2179. <https://doi.org/10.1128/AAC.02600-15>
- Bento, J., Silva, A. S., Rodrigues, F., & Duarte, R. (2011). MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EM TUBERCULOSE. *Acta Med Port* 2011, *24*, 145–154.

- Bloch, S., Wickremasinghe, M., Wright, A., Rice, A., Thompson, M., & Kon, O. M. (2009). Paradoxical reactions in non-HIV tuberculosis presenting as endobronchial obstruction. *European Respiratory Review*, *18*(114), 295–298. <https://doi.org/10.1183/09059180.00003709>
- Breen, R. A. M., Smith, C. J., Bettinson, H., Dart, S., Bannister, B., Johnson, M. A., & Lipman, M. C. I. (2004). Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax*, *59*(8), 704–707. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.019224>
- CDC Tuberculosis Home Page Update. (n.d.). <https://www.cdc.gov/tb/default.htm>
- Consolidated Operational Guidelines on Handbook Tuberculosis. (n.d.).
- DGS. (2010). Tuberculose Latente: Projecto de expansão dos testes IGRA. *Direção-Geral Da Saúde*, 1–12. [www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/circular-informativa-n-04pnt-de-11022010-pdf.aspx](http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/circular-informativa-n-04pnt-de-11022010-pdf.aspx)
- Farhat, M. R., Shapiro, B. J., Kieser, K. J., Sultana, R., Jacobson, K. R., Victor, T. C., Warren, R. M., Streicher, E. M., Calver, A., Sloutsky, A., Kaur, D., Posey, J. E., Plikaytis, B., Oggioni, M. R., Gardy, J. L., Johnston, J. C., Rodrigues, M., Tang, P. K. C., Kato-Maeda, M., ... Murray, M. (2013). Genomic analysis identifies targets of convergent positive selection in drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Nature Genetics*, *45*(10), 1183–1189. <https://doi.org/10.1038/ng.2747>
- Franke, M. F., Khan, P., Hewison, C., Khan, U., Huerga, H., Seung, K. J., Rich, M. L., Zarli, K., Samieva, N., Oyewusi, L., Nair, P., Mudassar, M., Melikyan, N., Lenggogeni, P., Lecca, L., Kumsa, A., Khan, M., Islam, S., Hussein, K., ... Mitnick, C. D. (2021). Culture Conversion in Patients Treated with Bedaquiline and/or Delamanid. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *203*(1), 111–119. <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0135OC>
- Lange, C., Chesov, D., Heyckendorf, J., Leung, C. C., Udwadia, Z., & Dheda, K. (2018). Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology*, *23*(7), 656–673. <https://doi.org/10.1111/resp.13304>
- Lange, C., Dheda, K., Chesov, D., Mandalakas, A. M., Udwadia, Z., & Horsburgh, C. R. (2019). Management of drug-resistant tuberculosis. *The Lancet*, *394*(10202), 953–966. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31882-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31882-3)
- Leighton, F. A. (2021). *Chapter 173: Tuberculosis*. 468–478.

- Liu, Y., Matsumoto, M., Ishida, H., Ohguro, K., Yoshitake, M., Gupta, R., Geiter, L., & Hafkin, J. (2018). Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis*, *111*(February), 20–30.  
<https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.04.008>
- Miller, L. G., Asch, S. M., Yu, E. I., Knowles, L., Gelberg, L., & Davidson, P. (2000). A population-based survey of tuberculosis symptoms: How atypical are atypical presentations? *Clinical Infectious Diseases*, *30*(2), 293–299.  
<https://doi.org/10.1086/313651>
- Myrna, A., & Lima, J. De. (2010). *Artigo de Revisão Review Article. XVI*, 307–314.
- Nahid, P., Mase, S. R., Migliori, G. B., Sotgiu, G., Bothamley, G. H., Brozek, J. L., Cattamanchi, A., Peter Cegielski, J., Chen, L., Daley, C. L., Dalton, T. L., Duarte, R., Fregonese, F., Robert Horsburgh, C., Khan, F. A., Kheir, F., Lan, Z., Lardizabal, A., Lauzardo, M., ... Ann Raftery, R. N. (2019). Treatment of drug-resistant tuberculosis an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 200, Issue 10).  
<https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST>
- NICE. (2020). *NICE guideline Published: 13 January 2016*  
[www.nice.org.uk/guidance/ng33](http://www.nice.org.uk/guidance/ng33) ©. September 2019.
- Organization, W. H. (2014). *WHO Tuberculosis Fact Sheet*. 1–5.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
- Peixoto, R. V., Ricardo, M., Santos, D. S. N., Carvalho, C., & Abrantes, A. (2020). Da Tuberculose ao COVID-19: Legitimidade Jurídico- -Constitucional do Isolamento/Tratamento Compulsivo por Doenças Contagiosas em Portugal. *Acta Med Portuguesa*, *Apr;33*(4), 225–228.
- Sampieri, R. H. (n.d.). *TB20 Global Report*.
- Siddiqui, A. H., Jilani, T. N., Avula, A., Gondal, A. Z., & H., A. (n.d.). *Active Tuberculosis. Treatment of LTBI and TB for Persons with HIV*. (n.d.).  
<https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/tbhiv.htm>
- Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Bedaquiline*. (n.d.).  
<https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/treatment/bedaquiline.htm>
- Tuberculosis StatPearls*. (n.d.). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>
- WHO. (2013). The End TB Strategy. *Journal of Chemical Information and Modeling*,

53(9), 1689–1699.

World Health Organization. (2018). Rapid Communication : key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis. *World Health Organization, August*, 1–7.

[http://apps.who.int/bookorders.%0Ahttp://apps.who.int/bookorders.%0Ahttp://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\\_RapidCommunicationMDRTB.pdf?ua=](http://apps.who.int/bookorders.%0Ahttp://apps.who.int/bookorders.%0Ahttp://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf?ua=)

1